



Internationale Klassifikation:  
**C 07 d 53/06**  
**C 07 d 87/54**  
**C 07 d 93/42**

SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

EIDGENÖSSISCHES AMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Gesuchsnummer: 17608/67  
Anmeldungsdatum: 15. Dezember 1967, 18 1/4 Uhr  
Priorität: USA, 16. Dezember 1966  
(602148)

Patent erteilt: 15. Juli 1970  
Patentschrift veröffentlicht: 31. August 1970

V

## HAUPTPATENT

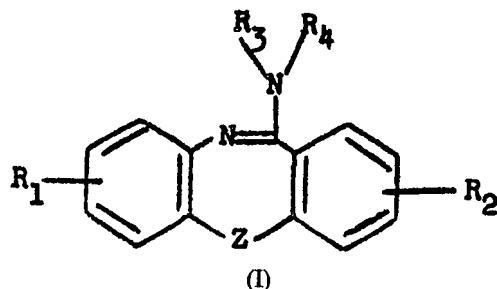
American Cyanamid Company, Wayne (N.J., USA)

## Verfahren zur Herstellung von tricyclischen organischen Verbindungen

George Rodger Allen, Jr., Old Tappan, und Richard Moats Sheeley, Montvale (N.J., USA), sind als Erfinder genannt worden

1 Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung substituierter Diazepine, Oxazepine und Thiazepine, und zwar insbesondere substituierter 11-Aminodibenz-[b,f][1,4]-oxazepine oder -thiazepine und substituierter 11-Aminodibenz-[b,f][1,4]-diazepine aus entsprechenden substituierten Diphenylthioharnstoffen durch Ringschluss. Die Verfahrensprodukte sind wegen ihrer Zentralnervensystem(CNS)-Aktivität als Tranquillizer und Antidepressiva sowie als Analgetica verwendbar.

Die mittels des neuen Verfahrens gemäss der Erfindung erhältlichen Diazepine, Oxazepine und Thiazepine lassen sich durch folgende Formel darstellen:



worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoffatome, niedere Alkylgruppen, niedere Alkoxygruppen, Nitrogruppen, Halogenatome oder Trifluormethylgruppen, R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest, R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkenylenrest, einen  $\omega$ -(Di-niederalkylamino)-niederalkylrest oder einen  $\omega$ -(Hydroxy)-niederalkylrest oder die Gruppe

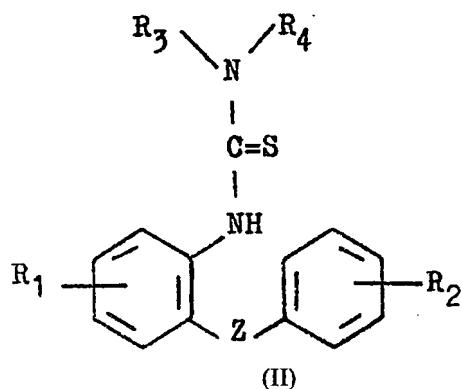
$R_3$   
 $-N < R_4$

zusammen einen 4-(Niederalkyl)-1-piperazinorest, 4-(Hydroxyniederalkyl)-1-piperazinorest, 4-(Dialkylaminoniederalkyl)-1-piperazinorest, 1-Piperidinorest, 4-Morpholinorest oder 2,2-Polymethylenhydrazinorest und

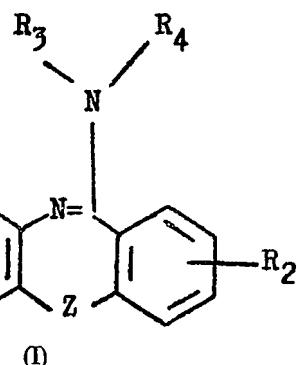
2 Z Sauerstoff, Schwefel oder niederalkylsubstituierten Stickstoff bedeuten.

Die erfindungsgemässen Verbindungen sind im allgemeinen weisse kristalline Feststoffe, die nur wenig löslich in Wasser, aber mässig löslich in organischen Lösungsmitteln, zum Beispiel Methanol, Äthanol und dergleichen sind. Sie sind basische Substanzen, die gewöhnlich in wässrigen Mineralsäuren bei Zimmertemperatur löslich sind. Sie bilden im wesentlichen unlösliche Säure-additionssalze, zum Beispiel Hydrochloride, Sulfate, Phosphate, Citrate, Tartrate, Maleate, Fumarate und dergleichen. Die erfindungsgemässen Verbindungen können im allgemeinen in Form ihrer Salze oral oder parenteral verabreicht werden und sind wirksame Zentralnervensystemmittel, wenn sie so verabreicht werden. Für die orale Verabreichung können die neuen Verbindungen gemäss der Erfindung mit den üblichen pharmazeutischen Trägern vereinigt und beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Dragees, Flüssigkeiten, die tropfenweise zu verabreichen sind, Emulsionen, Suspensionen und Sirupen sowie in Schokolade, Süßigkeiten, Kaugummi und dergleichen angewandt werden. Sie können ferner in Form von Suppositorien und als wässrige Lösungen für parenterale Injektion verabreicht werden.

Das neue Verfahren gemäss der Erfindung besteht in der Cyclisierung substituierter Thioharnstoffe (II) zu Verbindungen (I) durch Erwärmen mit Phosphorpentoxid oder Phosphoroxychlorid gemäss dem folgenden Reaktionsschema:

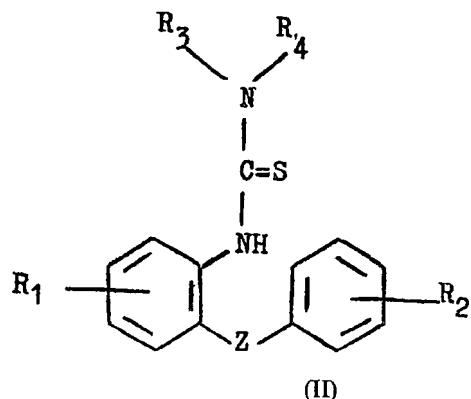
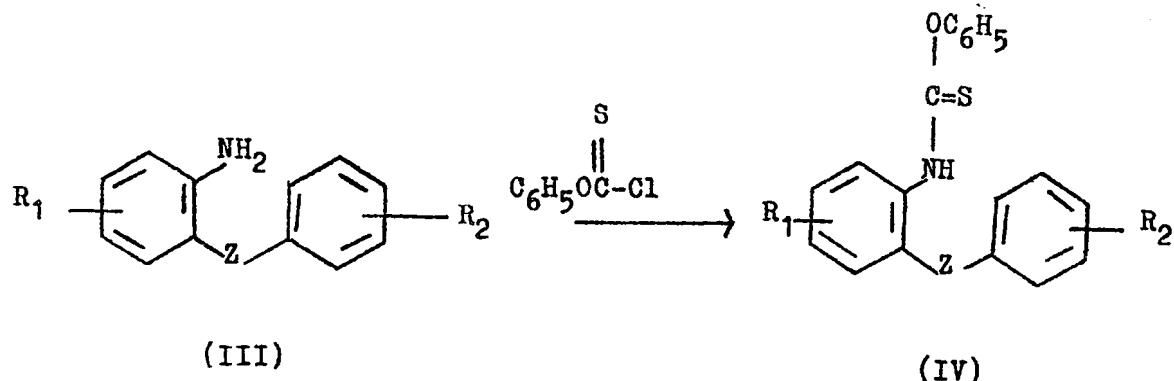


Darin sind  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $Z$  wie oben definiert. Besonders vorteilhaft für die Umwandlung von II zu I ist die Verwendung von Phosphorpentoxyd in Verbindung mit Phosphoroxychlorid. Ein Überschuss des letztgenannten Reagens kann auch als zweckmässiges Lösungsmittel dienen. Die Cyclisierungsreaktionen werden im allgemeinen bei Temperaturen zwischen etwa 50 und 150°C durchgeführt. Die bevorzugte Temperatur beträgt etwa 80 - 110°C. Der Zusatz anderer Lösungsmittel, die unter den Reaktionsbedingungen inert sind, zum Beispiel Benzol, Toluol, Xylool und dergleichen, kann ebenfalls



vorteilhaft sein. Nach erfolgter Cyclisierung, gewöhnlich nach etwa 30 Minuten bis etwa 24 Stunden langem Erwärmen, werden die Produkte (I) im allgemeinen durch Behandlung der Reaktionslösung mit Wasser und anschliessende Reinigung des Rohprodukts durch bekannte Massnahmen erhalten.

Die neuen Thioharnstoffe (II), die bei diesem neuen Verfahren als Ausgangsstoffe für die Verbindungen (I) dienen, können aus substituierten Diphenylestern, substituierten Diphenylsulfiden und substituierten Diphenylaminen gemäss dem folgenden Reaktionsschema hergestellt werden:



Darin sind  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $Z$  wie oben definiert. Gemäss diesem Reaktionsschema führt die Acylierung der substituierten Diphenylester, substituierten Diphenylsulfide und substituierten Diphenylamine mit Phenoxythio-

carbonylchlorid zu den Thiocabanilaten (IV). Die Behandlung der letztgenannten Verbindungen mit einem Mono- oder Diamin liefert die Thioharnstoffe (II).

Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Verbindungen weisen physiologische Wirkung auf das Zentralnervensystem auf. Sie zeigen hohe Aktivität als Tranquillizer bei nichttoxischen Dosen und in manchen Fällen Antidepressiva-Eigenschaften bei Dosierungswerten, die weder offenkundige Stimulierung noch Depression erzeugen.

Eine geeignete Prüfung auf Tranquillizeraktivität besteht darin, die Verminderung spontaner motorischer Aktivität bei Tieren mit Hilfe eines Aktophotometers (eine photoelektrische Vorrichtung zur quantitativen Messung locomotorischer Aktivität) zu messen. Abgestufte Dosen der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten aktiven Verbindungen werden an Gruppen von Mäusen verabreicht, und der wirksame Dosierungsbe-  
reich für eine signifikante Verminderung motorischer Aktivität (ein Mass für Tranquillizerwirkung) im Vergleich zu Kontrollgruppen wird ermittelt. Die Benutzung der verminderten motorischen Aktivität als Mass für Tranquillizeraktivität wurde von W.D. Gray, A.C. Osterberg und C.E. Rauh, Archives Internationales et de la Therapie, Bd. 134, S. 198 (1961) und W.J. Kinnard und C.J. Carr, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Bd. 121, S. 354 (1957), beschrieben.

Die Antidepressiva-Eigenschaften der nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhältlichen Verbindungen treten zutage, wenn man ihre Fähigkeit misst, einer bei Tieren durch Verabreichung von Tetraabenazinhexamat induzierten Depression entgegenzuwirken. Abgestufte Dosen der aktiven Verbindungen gemäß der Erfindung werden an Gruppen von Mäusen verabreicht. Hierauf folgt die Verabreichung einer Tetraabenazindosis, die bekanntermassen das forschende Verhalten normaler Mäuse deutlich unterdrückt. Die mit Antidepressivum behandelten Gruppen zeigen normales forschendes Verhalten, während die Kontrollgruppen und Gruppen, die mit einem als Antidepressivum unwirksamen Mittel behandelt wurden, nicht dieses normale forschende Verhalten, sondern die bekannte tiefe Depression, die durch Tetraabenazin induziert wird, zeigen. Die Ergebnisse mit verschiedenen Dosierungswerten werden zur Ermittlung wirksamer Dosierungsbereiche verwendet. Die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren hergestellten Antidepressiva zeigen ihre vorteilhaften Eigenschaften bei dieser Prüfung bei Dosierungswerten, die nur geringe oder keine unerwünschten Nebenreaktionen, zum Beispiel Ataxie oder verminderte spontane motorische Aktivität hervorrufen.

Einige der erfindungsgemäß erhältlichen Verbindungen zeigen ferner andere wertvolle pharmazeutische Eigenschaften, zum Beispiel analgetische Aktivität.

Die folgenden Beispiele erläutern ausführlich die Herstellung repräsentativer substituierter 11-Aminodibenz[b,f][1,4]oxazepine und -thiazepine und substituierter 11-Aminodibenz[b,f][1,4]diazepine nach dieser Erfindung.

### Beispiel 1

#### *Herstellung von 11-(1-Piperidinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin*

Die Verbindung Phenyl-o-phenoxythiocarbanilat und Piperidin werden in Äthanol auf Rückflusstemperatur erwärmt, worauf Entfernung des Lösungsmittels und Kristallisation aus verdünntem Äthanol folgt. Als Produkt

wird 2'-Phenoxyperidinthiocarboxanilid vom F. 135-136°C erhalten.

1,0 g 2'-Phenoxyperidinthiocarboxanilid werden mit etwa 1 g Phosphorpentoxid in 5 ml Phosphoroxychlorid 5-2 Stunden unter Rückfluss gehalten. Nach Abkühlen auf Zimmertemperatur wird die Reaktionsmischung mit Äther verdünnt. Der erhaltene Niederschlag wird mehrere Male mit Äther gewaschen, mit wässriger Kaliumcarbonatlösung (vorzugsweise unter Kühlung) behandelt und dreimal mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung wird über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet und liefert nach Eindampfen des Lösungsmittels einen gelben Feststoff, der aus Heptan zu weißen Kristallen vom 98-100°C umkristallisiert wird.

### Beispiel 2

#### *Herstellung von 11-Aminodibenz[b,f][1,4]oxazepin*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird durch Behandlung von Phenyl-o-phenoxythiocarbanilat mit ammoniakalischem Äther als Produkt 1-(2-Phenoxy)-phenylthioharnstoff, vom F. 125-127°C nach Umkristallisieren aus verdünntem Methanol erhalten.

Erwärmen des vorstehend hergestellten 1-(2-Phenoxy)-phenylthioharnstoffs mit Phosphorpentoxid in Phosphoroxychlorid ergibt das kristalline Produkt vom F. 198-200°C.

### Beispiel 3

#### *Herstellung von 11-(n-Butylamino)dibenz[b,f][1,4]oxazepin*

16,66 g (0,075 Mol) 2-Aminodiphenylätherhydrochlorid werden durch Schütteln mit verdünntem Ammoniumhydroxyd in die freie Base übergeführt. Die freigesetzte Base wird mit Äther extrahiert, und die ätherische Lösung wird über Natriumsulfat getrocknet. Diese Lösung wird mit einer Lösung von 6,45 g (0,0375 Mol) Phenoxythiocarbonylchlorid in Äther versetzt. Die erhaltene Lösung wird bei der Umgebungstemperatur etwa 21 Stunden mit einem Magnetrührer gerührt. Durch Filtrieren werden weiße Kristalle von 2-Aminodiphenylätherhydrochlorid abgetrennt. Durch Entfernung des Lösungsmittels aus dem Filtrat erhält man ein bernsteinfarbenes Öl, das nach Umkristallisieren aus Hexan 12,4 g Feststoff vom F. 95-98°C liefert.

Eine Lösung von 3,21 g (10 Mol) des vorstehend hergestellten Phenyl-o-phenoxythiocarbanilats und 1,46 g (20 Mol) n-Butylamin in 50 ml Äthanol wird 50 Minuten auf Rückflusstemperatur erwärmt. Das Lösungsmittel wird entfernt, und der Rückstand kristallisiert beim Verreiben mit Hexan. Durch Umkristallisieren des Produkts 1-Butyl-3-(2-phenoxy)phenylthioharnstoff aus Äther-Hexan erhält man weiße Kristalle vom F. 80-81°C.

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung des vorstehend hergestellten 1-Butyl-3-(2-phenoxy)-phenylthioharnstoffs mit Phosphorpentoxid in Phosphoroxychlorid Kristalle vom F. 67-71°C nach Umkristallisieren aus Heptan.

### Beispiel 4

#### *Herstellung von 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird Phenyl-o-phenoxythiocarbanilat mit 1 Moläquivalent 1-Methylpiperazin zu 4-Methyl-2'-phenoxy-1-piperazinthiocarbox-

anilid umgesetzt, das aus verdünntem Äthanol in Form weißer Kristalle vom F. 139 - 142°C erhalten wird.

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird durch Umsetzung von 4-Methyl-2'-phenoxy-piperazin-thiocarboxanilid mit Phosphorpentoxid in Phosphoroxychlorid das oben genannte Produkt in Form von Kristallen vom F. 96 - 97°C nach Umkristallisieren aus Heptan erhalten.

### Beispiel 5

#### *Herstellung von 11-[4-(β-Hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]dibenz[b,f][1,4]oxazepin-Dihydrochlorid*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird Phenyl-2-(p-chlorphenoxy)thiocarbanilat mit 1-(β-Hydroxyäthyl)piperazin zu 2'-(p-Chlorphenoxy)-4-(2'-hydroxyäthyl)-1-piperazin-thiocarboxanilid vom F. 155 - 158°C nach Umkristallisieren aus Äthylacetat umgesetzt.

Das vorstehend hergestellte 2'-(p-Chlorphenoxy)-4-(2'-hydroxyäthyl)-1-piperazin-thiocarboxanilid wird mit Phosphorpentoxid in Phosphoroxychlorid erwärmt. Nach Auflösen des Produkts in Äther und Behandlung mit Chlorwasserstoff erhält man 11-[4-(β-Hydroxyäthyl)-1-piperazinyl]dibenz[b,f][1,4]oxazepin-dihydrochlorid als Kristalle vom F. 200 - 232°C.

### Beispiel 6

#### *Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 werden durch Umsetzung von Phenyl-2-(p-chlorphenoxy)thiocarbanilat mit 1-Methylpiperazin Kristalle von 2'-(p-Chlorphenoxy)-4-methyl-1-piperazin-thiocarboxanilid vom F. 145 - 147°C nach Umkristallisieren aus Aceton-Hexan erhalten.

Wenn man für die Arbeitsweise von Beispiel 1 2'-(p-Chlorphenoxy)-4-methyl-1-piperazin-thiocarboxanilid als Ausgangsmaterial verwendet, erhält man als Produkt bräunliche Kristalle vom F. 109 bis 111°C.

### Beispiel 7

#### *Herstellung von 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]thiazepin*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird Phenyl-(p-Chlorphenylthio)thiocarbanilat mit 1 Moläquivalent 1-Methylpiperazin zu 4-Methyl-2'-(p-chlorphenylthio)piperazin-thiocarboxanilidhydrochlorid umgesetzt.

Die Umsetzung des vorstehend hergestellten 4-Methyl-2'-(p-chlorphenylthio)piperazin-thiocarboxanilid-hydrochlorids mit Phosphorpentoxid in Phosphoroxychlorid nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 liefert weiße Kristalle vom F. 114,5 bis 117,0°C nach Umkristallisieren aus Heptan.

### Beispiel 8

#### *Herstellung von 5-Methyl-11-(4-Methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]diazepin*

Durch Umsetzung von 2-Amino-N-methyldiphenylamin mit Phenoxythiocarbonylchlorid nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird Phenyl-2-(N-methylanilino)thiocarbanilat in Form eines Öls erhalten.

Die Behandlung des vorstehend hergestellten Phenyl-2-(N-methylanilino)thiocarbanilats mit 1-Methylpiperazin nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 liefert Kristalle von 4-Methyl-2'-(N-methylanilino)-1-piperazin-thiocar-

oxanilid vom F. 131 - 132°C nach Umkristallisieren aus Heptan-Äthylacetat.

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird 4-Methyl-2'-N-methylanilino-1-piperazin-thiocarboxanilid mit Phosphorpentoxid in Phosphoroxychlorid zu Kristallen vom F. 119 - 120°C nach Umkristallisieren aus Heptan umgesetzt.

### Beispiel 9

#### *Herstellung von 11-(4-Morpholino)dibenz[b,f][1,4]thiazepin Hydrochlorid*

Die Umsetzung von 2-Aminodiphenylsulfid mit Phenoxythiocarbonylchlorid nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 liefert weiße Kristalle vom F. 86 bis 88°C nach Umkristallisieren aus Äthanol.

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird Phenyl-2-(phenylthio)thiocarbanilat mit Morpholin in Propanol zu Kristallen von 2'-(Phenylthio)-4-morpholinhiocarboxanilid vom F. 83 - 84°C nach Umkristallisieren aus Äthanol-Heptan umgesetzt.

Eine Lösung von 300 mg 2'-(Phenylthio)-4-morpholinothiocarboxanilid in 2 ml Phosphoroxychlorid, das einen Tropfen Dimethylformamid enthält, wird 5 Stunden auf Rückflusstemperatur erwärmt. Nach Isolierung des Produkts in der in Beispiel 1 beschriebenen Weise werden cremefarbene Kristalle vom F. 250 - 260°C nach Umkristallisieren aus Äthylacetat-Methanol erhalten.

### Beispiel 10

#### *Herstellung von 11-(Dimethylaminoäthylamino)dibenz[b,f][1,4]oxazepin*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird durch Umsetzung von Phenyl-o-phenoxythiocarbanilat mit unsym.-Dimethyläthylendiamin in Äthanol 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-3-(2-phenoxy)-phenylthioharnstoff als farbloses Öl erhalten. Durch Erwärmen von 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-3-(2-phenoxy)-phenylthioharnstoff mit Phosphoroxychlorid in Gegenwart von Dimethylformamid bei Rückflusstemperatur erhält man 11-(Dimethylaminoäthylamino)dibenz[b,f][1,4]-oxazepin vom F. 82 - 84°C.

### Beispiel 11

#### *Herstellung von 2-Chlor-11-[(3-dimethylaminoäthyl)methylamino]-dibenz[b,f][1,4]thiazepin-Hydrochlorid*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird 2-(p-Chlorphenylthio)-thiocarbanilat mit Trimethyläthylendiamin zu 1-[2-(p-Chlorphenylthio)phenyl]-3-methyl-3-dimethylaminoäthyl-thioharnstoff umgesetzt, der als Hydrochloridsalz vom F. 167 - 168°C isoliert wird.

Das vorstehend hergestellte 1-[2-(p-Chlorphenylthio)phenyl]-3-methyl-3-dimethylaminoäthylthioharnstoffhydrochlorid wird mit Phosphorpentoxid in Phosphoroxychlorid erwärmt. Durch Auflösen des erhaltenen Produkts in Äther und Behandlung mit Chlorwasserstoff erhält man 2-Chlor-11-[(3-dimethylaminoäthyl)methylamino]-dibenz[b,f][1,4]thiazepinhydrochlorid vom F. 196 - 197°C.

### Beispiel 12

#### *Herstellung von 2-Chlor-11-[4-(3-dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl]dibenz[b,f][1,4]oxazepin*

Durch Umsetzung von Phenyl-2-(p-chlorphenoxy)thiocarbanilat mit 1-(3-Dimethylaminopropyl)piperazin nach

der Arbeitsweise von Beispiel 1 erhält man ein Öl, das durch Behandlung mit ätherischem Chlorwasserstoff in das Dihydrochlorid übergeführt wird. Nach Umkristallisieren aus Methanol wird 2'-(p-Chlorphenoxy)-4-(3-dimethylaminopropyl)-1-piperazinthiocarboxanilid -dihydrochlorid vom F. 208 - 210°C erhalten.

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird durch Erwärmung des vorstehend hergestellten 2'-(p-Chlorphenoxy)-4-(3-dimethylaminopropyl)-1-piperazinthiocarboxanilid-dihydrochlorids mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid 2-Chlor-11-[4-(3-dimethylaminopropyl)-1-piperazinyl]dibenz[b,f][1,4]oxazepin hergestellt.

### Beispiel 13

#### Herstellung von 2-Chlor-11-(4-morpholinyl)dibenz[b,f][1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird Phenyl-2-(p-Chlorphenylthio)thiocarbanilat mit Morpholin zu 2'-(p-Chlorphenylthio)-4-morpholin-thiocarboxanilid vom F. 65 - 67°C umgesetzt.

Durch Erwärmung des vorstehend hergestellten 2'-(p-Chlorphenylthio)-4-morpholin-thiocarboxanilid mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man 2-Chlor-11-(4-morpholinyl)dibenz[b,f][1,4]thiazepin als Kristalle vom F. 148 - 150°C.

### Beispiel 14

#### Herstellung von 2-Chlor-11-(1-piperidinylamino)dibenz[b,f][1,4]thiazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 setzt man Phenyl-2-(p-chlorphenylthio)thiocarbanilat mit N-Aminopiperidin zu 1-[2-p-Chlorphenylthio]-phenyl]-3-(1-piperidino)thioharnstoff vom F. 158,5 - 160°C nach Umkristallisieren aus Äthanol zu.

Durch Erwärmung des vorstehend hergestellten 1-[2-(p-Chlorphenylthio)phenyl]-3-(1-piperidino)thioharnstoffs mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man 2-Chlor-11-(1-piperidinylamino)dibenz[b,f][1,4]thiazepin als Kristalle vom F. 153 - 154°C.

### Beispiel 15

#### Herstellung von

#### 11-( $\beta$ -Hydroxyäthylamino)dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird Phenyl-2-phenoxythiocarbanilat mit Äthanolamin zu 1-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-3-(2'-phenoxy)phenylthioharnstoff umgesetzt.

Durch Erwärmung des vorstehend hergestellten 1-( $\beta$ -Hydroxyäthyl)-3-(2'-phenoxy)phenylthioharnstoffs mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man 11-( $\beta$ -Hydroxyäthylamino)dibenz[b,f][1,4]oxazepin als Kristalle vom F. 136 - 139°C.

### Beispiel 16

#### Herstellung von

#### 11-(3-Dimethylaminopropyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird durch Umsetzung von 2-Phenoxythiocarbanilat mit 3-Dimethylaminopropylamin 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-(2'-phenoxy)phenylthioharnstoff vom F. 113 - 114°C nach Umkristallisieren aus Äthanol-Heptan hergestellt.

Durch Erwärmung des vorstehend hergestellten 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-(2-phenoxy)-phenyl-thioharnstoffs

mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man das Produkt in Form von Kristallen vom F. 108 - 109°C.

### Beispiel 17

#### Herstellung von

#### 11-Allylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepin-Hydrochlorid

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 erhält man durch Umsetzung von Phenyl-2-phenoxythiocarbanilat mit Allylamin als Produkt 1-Allyl-3-(2-phenoxy)phenylthioharnstoff in Form eines Öls.

Erwärmung des vorstehend hergestellten 1-Allyl-3-(2-phenoxy)phenylthioharnstoffs mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid liefert als Produkt 11-Allylaminodibenz[b,f][1,4]oxazepin, dessen Hydrochlorid in Form von Kristallen vom F. 220°C (Zers.) erhalten wird.

### Beispiel 18

#### Herstellung von 2-Fluor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird Phenyl-2-(p-fluorphenoxy)thiocarbanilat mit 1-Methylpiperazin zu 2'-(p-Fluorphenoxy)-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilid umgesetzt.

Durch Erwärmung des wie vorstehend hergestellten 2'-(p-Fluorphenoxy)-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilids mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man das Produkt als Kristalle vom F. 84 - 86°C.

### Beispiel 19

#### Herstellung von 2-Brom-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 setzt man Phenyl-2-(p-bromphenoxy)thiocarbanilat mit 1-Methylpiperazin zu 2'-(p-Bromphenoxy)-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilid um.

Durch Erwärmung des vorstehend hergestellten 2'-(p-Bromphenoxy)-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilids mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man das Produkt als Kristalle vom F. 95 - 99°C.

### Beispiel 20

#### Herstellung von 2-Methyl-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 setzt man Phenyl-2-(p-tolyloxy)thiocarbanilat mit 1-Methylpiperazin zu 2'-(p-Tolyloxy)-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilid um.

Durch Erwärmung des vorstehend hergestellten 2'-(p-Tolyloxy)-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilids mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man das Produkt als Kristalle vom F. 130 - 131°C.

### Beispiel 21

#### Herstellung von 8-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 setzt man Phenyl-5-chlor-2-phenoxythiocarbanilat mit 1-Methylpiperazin zu 5'-Chlor-2'-phenoxy-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilid um.

Durch Erwärmung des vorstehend hergestellten 5'-Chlor-2'-phenoxy-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilids mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man das Produkt als Kristalle vom F. 165 - 166°C.

*Beispiel 22**Herstellung von 6-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 setzt man Phenyl-3-chlor-2-phenoxythiocarbanilat mit 1-Methylpiperazin 3'-Chlor-2'-phenoxy-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilid um.

Durch Erwärmen des vorstehend hergestellten 3'-Chlor-2'-phenoxy-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilids mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man das Produkt als Kristalle vom F. 83 - 87°C.

*Beispiel 23**Herstellung von 4-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 setzt man Phenyl-2-(o-chlorphenoxy)thiocarbanilat mit 1-Methylpiperazin zu 2'-(o-Chlorphenoxy)-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilid um.

Durch Erwärmen des vorstehend hergestellten 2'-(o-Chlorphenoxy)-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilids mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man das Produkt als Kristalle vom 173 - 174°C.

*Beispiel 24**Herstellung von 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)-8-trifluormethyl-dibenz[b,f][1,4]thiazepin-Dihydrochlorid*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 setzt man 5-Trifluormethyl-2-(phenylthio)thiocarbanilat mit 1-Methylpiperazin zu 5'-Trifluormethyl-2'-(phenylthio)-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilid um.

Das vorstehend hergestellte 5'-Trifluormethyl-2'-phenylthio-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilid wird mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erwärmt. Durch Auflösen des erhaltenen Produkts in Äther und Behandeln in Chlorwasserstoff erhält man 11-(4-Methyl-1-piperazinyl)-8-trifluormethyl-dibenz[b,f][1,4]thiazepindihydrochlorid als Kristalle vom F. 192°C (Zers.).

*Beispiel 25**Herstellung von 2-Methoxy-11-(1-piperidinyl)dibenz[b,f][1,4]thiazepin*

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 setzt man Phenyl-2-(p-methoxyphenylthio)thiocarbanilat mit Piperidin zu 2'-(p-Methoxyphenylthio)-1-piperidinthiocarboxanilid um.

Durch Erwärmen des vorstehend hergestellten 2'-(p-Methoxy-phenylthio)-1-piperidinthiocarboxanilids mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid erhält man das Produkt als Kristalle vom F. 116 - 117°C.

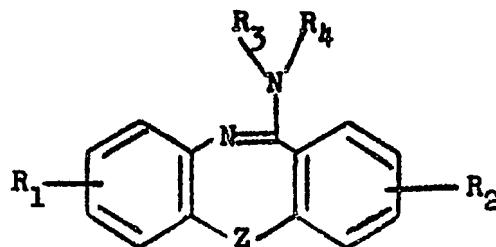
*Beispiel 26**Herstellung von 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)dibenz[b,f][1,4]oxazepin*

Aus 1-Methylpiperazin und Thiophosgen hergestelltes 1-Methyl-4-piperazinthiocarbonylchlorid wird mit o-Aminophenol zu 1-Methyl-4-(o-hydroxyphenylthiocarbamoyl)piperazin umgesetzt. Dieses Produkt wird mit 4-Chlornitrobenzol in Dimethylacetamid in Gegenwart von Kaliumcarbonat behandelt, wodurch 4-Methyl-2'-(p-nitrophenoxy)piperazin-thiocarboxanilid erhalten wird.

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 1 wird durch Umsetzung des vorstehend erhaltenen 4-Methyl-2'-(p-nitrophenoxy)piperazinthiocarboxanilids mit Phosphorpentoxyd in Phosphoroxychlorid 2-Nitro-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin in Form von Kristallen vom F. 189 - 191°C nach Umkristallisieren aus Hexan erhalten.

**PATENTANSPRUCH**

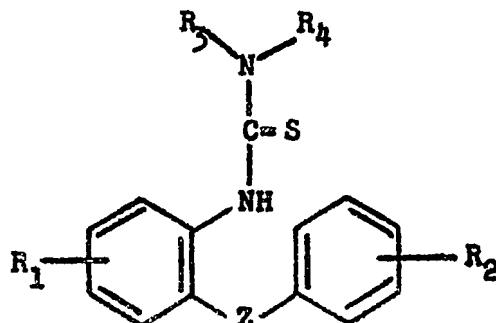
Verfahren zur Herstellung von tricyclischen organischen Verbindungen der Formel:



worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> Wasserstoffatome, niedere Alkylgruppen, niedere Alkoxygruppen, Nitrogruppen, Halogenatome oder Trifluormethylgruppen, R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen niederen Alkylrest, R<sub>4</sub> ein Wasserstoffatom, einen niederen Alkylrest, einen niederen Alkenylrest, einen  $\omega$ -(Diniederalkylamino)-niederalkylrest oder einen  $\omega$ -(Hydroxy)-niederalkylrest oder die Gruppe



zusammen einen 4-(Niederalkyl)-1-piperazinorest, 4-(Hydroxyniederalkyl)-1-piperazinorest, 4-(Dialkylaminoniederalkyl)-1-piperazinorest, 1-Piperidinorest, 4-Morpholinorest oder 2,2-Polymethylenhydrazinorest und Z ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder ein niederalkylsubstituiertes Stickstoffatom bedeuten, dadurch gekennzeichnet, dass man einen Thioharnstoff der Formel:



mit Phosphorpentoxyd oder Phosphoroxychlorid erwärmt und das Produkt gewinnt.

**UNTERANSPRÜCHE**

1. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Thioharnstoff 4-Methyl-2'-phenoxypiperazinthiocarboxanilid verwendet und dieses in

11-(4-Methyl-1-piperazinyl)-dibenz-[b,f][1,4]-oxazepin überführt.

2. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Thioharnstoff 2'-(p-Chlorphenoxy)-4-methyl-1-piperazinthiocarboxanilid verwendet und dieses in 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-[b,f][1,4]-oxazepin überführt.

3. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Thioharnstoff 4-Methyl-2'-(p-chlorophenylthio)-piperazinthiocarboxanilid verwendet und die-

ses in 2-Chlor-11-(4-methyl-1-piperazinyl)-dibenz-[b,f][1,4]-thiazepin überführt.

4. Verfahren nach Patentanspruch, dadurch gekennzeichnet, dass man als Thioharnstoff 1-(2-Dimethylaminoäthyl)-3-(2-phenoxy)-phenylthioharnstoff verwendet und diesen in 11-(Dimethylaminoäthyl)-dibenz[b,f][1,4]oxazepin überführt.

10

American Cyanamid Company

Vertreter: A. Braun, Basel

*Anmerkung des Eidg. Amtes für geistiges Eigentum:*

Sollten Teile der Beschreibung mit der im Patentanspruch gegebenen Definition der Erfindung nicht in Einklang stehen, so sei daran erinnert, dass gemäss Art. 51 des Patentgesetzes der Patentanspruch für den sachlichen Geltungsbereich des Patentes massgebend ist.